UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 35

LE TRAITEMENT D'ATTAQUE DE LA SYPHILIS RÉCENTE PRIMO-SECONDAIRE PAR LES DOSES RAPIDEMENT ACCÉLÉRÉES D'ARSÉNOBENZÈNES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 25 février 1946

PAR

Jean-Baptiste-Victor BERETTI

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine
Médecin auxiliaire
Diplômé de Médecine coloniale

Né à AJACCIO (Corse), le 26 mars 1921

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur .....
SARIC, agrégé ..... *Juges.*
DUBARRY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1946

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536503_0074

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 35

LE TRAITEMENT D'ATTAQUE DE LA SYPHILIS RÉCENTE PRIMO-SECONDAIRE PAR LES DOSES RAPIDEMENT ACCÉLÉRÉES D'ARSÉNOBENZÈNES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 25 février 1946

PAR

Jean-Baptiste-Victor BERETTI

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine
Médecin auxiliaire
Diplômé de Médecine coloniale

Né à AJACCIO (Corse), le 26 mars 1921

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur .....
SARIC, agrégé ..... *Juges.*
DUBARRY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT.
ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	N.
Clinique chirurg. et gynécol.	N.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	N...	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	N.	Physique médicale	N...
id	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.
id.	MAGENDIE.		

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	MAHON.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU
Ophtalmologie	N.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	J. CHAVANNAZ.
Botanique	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE

Sa culture nous a toujours montré les beautés des choses de l'esprit. Que ce modeste travail soit pour lui une preuve de notre amour filial et de notre reconnaissance infinie.

A MA MERE

Malgré tant de sacrifices, elle est l'artisan de ce que nous sommes, et sans elle notre destinée fût restée sans joie. Puisse-t-elle trouver ici une récompense pour toutes ses peines et un faible témoignage de notre amour et de notre admiration.

A MA SŒUR ET A MON FRERE

Leur tendre sollicitude a toujours été pour nous un puissant réconfort. Nous aurions voulu qu'ils partagent notre joie et qu'ils soient près de nous à cette occasion.

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe GALIACY

Directeur de l'Ecole principale du Service de santé de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.

A Monsieur le Médecin en chef de 2e classe BOURRET

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Commandeur du Nichan-Iftikhar,
Officier du Ouissan-Allaouit.

À Monsieur le Docteur LE COULANT

Médecin dermatologiste des Hôpitaux.

Qui a bien voulu nous guider dans ce travail. Nous ne saurions trop le remercier pour les conseils qu'il nous a prodigués.

À MES JUGES

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JOULIA.

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques,
Officier d'Académie.

Il a bien voulu nous confier ce travail, et nous a fait le grand honneur de présider notre thèse. Qu'il veuille accepter l'assurance de nos sentiments les plus sincères de reconnaissance et de gratitude pour l'intérêt qu'il nous a témoigné.

LE TRAITEMENT D'ATTAQUE

DE LA

SYPHILIS RÉCENTE PRIMO-SECONDAIRE

PAR LES DOSES RAPIDEMENT ACCÉLÉRÉES

D'ARSÉNOBENZÈNES

INTRODUCTION

Le traitement de la syphilis a toujours préoccupé aussi bien les spécialistes syphiligraphes que les praticiens de médecine générale.

C'est en effet une des affections vénériennes qui, malgré tous les moyens mis en œuvre pour la combattre, continue de plus en plus à étendre ses ravages. Nous ne sommes pas sans ignorer non plus les graves conséquences qu'elle entraîne tant du point de vue individuel que social.

Le temps est passé où l'on pensait qu'il ne fallait pas « risquer d'en troubler le cours naturel ni d'en contrarier les tendances spontanées par des perturbations artificielles ».

Le médecin possède actuellement des armes efficaces contre cette affection : le mercure, le bismuth et les arsenicaux constituent son arsenal thérapeutique.

Le vieux mercure, employé depuis près de cinq siècles, reste toujours un des principaux médicaments de la syphilis.

Les sels de bismuth solubles ou insolubles, de découverte récente, ont pris une large part dans son traitement.

Les arsénobenzènes, agents puissants du traitement d'attaque de la syphilis, semblent avoir été délaissés par certains auteurs à la suite des accidents d'intolérance et

d'arséno-résistance observés dans leur emploi, et nombreux sont ceux qui se sont proclamés les adeptes de la médication bismuthique.

Cependant, certains auteurs voulant rester fidèles aux médicaments d'Ehrlich ont essayé de rechercher la cause de ces accidents. Ils sont arrivés à constater que la méthode classique employant les doses progressivement croissantes étaient une des raisons de ces phénomènes d'arséno-résistance.

Ils se sont donc attachés à modifier le mode d'administration des arsénobenzènes, d'une part dans les doses injectées, d'autre part dans la technique d'injection.

C'est ainsi que sont nées les méthodes d'injection ou de perfusion lentes intraveineuses de doses massives d'arsénobenzènes. D'autres, pour combattre les accidents précoces d'intolérance, ont préconisé l'emploi des méthodes par injection de substances désensibilisantes. C'est dire par là que le traitement de la syphilis a toujours été d'actualité et il le reste.

Dans la suite de notre travail, nous nous proposons d'étudier une méthode de traitement d'attaque dont les principes directeurs visent à réduire ces divers phénomènes et à accélérer la stérilisation du syphilitique : c'est la méthode de doses rapidement accélérées des arsénobenzènes telle qu'elle est pratiquée dans le service de dermato-syphiligraphie de M. le Professeur Joulia, à Bordeaux.

Avant d'entrer dans le vif du sujet de notre thèse, nous étudierons dans un premier chapitre les arsénobenzènes, leur mode d'emploi classique, leurs accidents.

Les méthodes de traitement d'attaque de la syphilis par les doses massives d'arsénobenzènes nées de la réaction de certains auteurs contre cette méthode classique seront rapidement exposées et discutées dans un deuxième chapitre, de manière que, dans la troisième partie de cet exposé, qui traitera de la méthode de doses accélérées, nous puissions avoir, par ces deux conceptions extrêmes, des points de comparaison qui nous permettront de tirer des conclusions.

I

LES ARSENOBENZENES

Tous les auteurs sont maintenant d'accord pour traiter intensivement, et pour utiliser surtout quand on a la chance de soigner la syphilis au début, les trois médicaments principaux : l'arsenic, le bismuth et le mercure.

De plus en plus, on a tendance à associer ces trois produits dans des cures mixtes, méthode qui a l'avantage d'éviter des intolérances à un produit.

Reconnus à l'heure actuelle comme des agents très efficaces, les arsénobenzènes tiennent une des premières places dans le traitement d'attaque de la syphilis.

L'arsénobenzol d'Ehrlich, malgré son efficacité incontestée, n'est guère plus utilisé aujourd'hui. La préparation de ses solutions, son mode d'administration, nécessitent des manipulations complexes incompatibles avec les exigences du traitement ambulatoire.

Aussi le 914 d'Ehrlich ou novarsénobenzol est-il, de nos jours, presque exclusivement employé.

I. — Rappel pharmacologique.

Le novarsénobenzol.

Il dérive de l'arsénobenzol par oxydation, il est comme lui un composé arsenical trivalent. C'est un produit cristallisé, se présentant sous la forme d'une poudre jaune pâle conservée en ampoules scellées que l'on dissout dans de l'eau distillée au moment de l'emploi. Ces ampoules con-

tiennent des doses variables : 5 — 10 — 15 — 30 — 45 — 60 — 75 — 90 centigrammes, 1,05, 1,20 g.

Son action biologique, surtout à haute dose, serait directe et spirillicide, mais pour certains son action résulterait d'une transformation du produit dans l'organisme, son efficacité serait conditionnée par le pH du milieu (Geza Spitzer, thèse Lille, 1933).

Son élimination se fait assez rapidement. En effet, à la suite d'injections intraveineuses, l'arsenic apparaît dans l'urine dès la première heure. La quantité d'arsenic éliminée passe par un maximum dans la première journée et décroît rapidement le troisième et le quatrième jour, jusqu'au septième, où elle devient presque nulle. Si on compare les courbes de l'élimination urinaire, la courbe est à peu près la même pour un même mode d'injection.

Le 914 est un corps idéal pour l'injection intraveineuse, incomparablement supérieur en cela au 606. Mais injecté dans le muscle ou sous la peau, il est douloureux et y produit des nodosités. C'est pour cela, et parce que l'injection intraveineuse n'est pas volontiers acceptée par tous les médecins, que les chimistes ont cherché un arsénobenzol injectable par vois sous-cutanée ou intramusculaire. Le sulfarsénol réalise ce type.

Le sulfarsénol.

Il se présente lui aussi sous forme d'une poudre jaune très soluble dans l'eau. Il a les mêmes propriétés que le 914 et, en plus, il est parfaitement toléré par la voie sous-cutanée comme par la voie intraveineuse. Il est conservé en ampoules contenant 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 centigrammes. Dans la méthode que nous exposons, il peut tout aussi bien remplacer le novarsénobenzol.

II. — La méthode classique du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes.

Il nous paraît nécessaire d'exposer et de discuter la méthode habituelle d'emploi des arsénobenzènes dans ce chapitre avant d'aborder les méthodes actuelles du traitement d'attaque de la syphilis et d'étudier la méthode de doses rapidement croissantes et accélérées, objet de notre travail.

Avant d'entreprendre tout traitement arsenical, le malade doit être soumis à un examen général mettant en évidence le bon état de son foie, de son cœur, de ses surrénales et surtout de son fonctionnement rénal.

Une recherche d'albumine sera pratiquée. La présence de celle-ci dans les urines contre-indiquant l'application du traitement arsenical intraveineux.

Quant à la technique d'injection, celle-ci doit être poussée lentement dans la veine, le malade étant allongé, cette position permet d'éviter les accidents survenant au cours de l'injection en même temps qu'elle facilite le travail de l'opérateur.

La méthode de doses progressives.

La méthode classique de doses progressives peut être considérée en quelque sorte comme une réaction, vis-à-vis de l'emploi massif du 606 par Ehrlich. Cette méthode préconise l'administration du produit à doses progressivement croissantes.

Les syphiligraphes, après avoir codifié l'emploi des arsénobenzènes, ont employé des doses faibles calculées d'après le poids du sujet. La dose maxima, dans cette méthode, est de 1 cg. 5 par kilo de poids. Chez un adulte normal pesant 60 kilos, la dose maxima injectable en une fois est de 90 cg.

On commence donc par injecter 15 cg., puis progressivement on augmente chaque fois de 15 cg. jusqu'à obtenir la dose de 90 cg. par injection. Chacune d'elles est séparée par un intervalle que l'on réduit à un minimum de trois jours

au début, afin d'éviter l'apoplexie séreuse, accident le plus redoutable de l'arsénothérapie et qui survient généralement vers le troisième jour.

On injecte ainsi, tous les trois ou quatre jours, 15, 30, 45, 60, 75, 90 cg. pour obtenir à la fin de la série un total de 6 à 7 g. chez un adulte (approximativement en centigrammes le dixième du poids du corps).

Milian et certains auteurs préconisent même d'aller jusqu'à 1 g. 05 par injection chez des sujets robustes et de plus de 60 kg. et en ne laissant qu'un intervalle de plus de trois jours et de moins de cinq.

A cette cure arsenicale est associée une série d'un autre métal lourd, tel que le bismuth ou le mercure.

Quels sont les avantages et les inconvénients de cette méthode?

Dans la littérature relative à ce traitement, on relève peu de cas d'accidents, sauf cependant les cas d'intolérance toujours imprévisibles.

Les doses progressives de 15 à 90 cg., calculées suivant le poids du sujet et son état général, permettent de tâter la sensibilité du malade, et, par ce fait, de voir le moment où il devient intolérant. L'arrêt du traitement évite alors les accidents; le malade est donc ainsi mis à l'abri des accidents de la médication arsenicale, puisque, à la moindre alerte, le traitement est suspendu.

Mais, à côté de ces avantages, elle présente aussi des inconvénients.

En effet, c'est tout d'abord une méthode longue qui finit par lasser la patience des malades, et combien d'entre eux ont abandonné le traitement avant la fin!

De plus, on a cité de très nombreux cas d'arséno-résistance, comme si ces doses faibles et progressives provoquaient chez le malade un phénomène de mithridatisation, un phénomène d'accoutumance au produit.

Ce phénomène de l'arséno-résistance, que l'on tend à considérer comme une manifestation purement clinique, semble

reconnaître comme cause, soit une résistance acquise du tréponème, soit une modification de la composition du médicament, soit, comme Milian et Ravaut le font remarquer, une administration mal conduite des arsénobenzènes.

On a reproché en outre à cette méthode des doses faibles et progressivement croissantes de favoriser les accidents d'intolérance. En effet, elle permet au malade de se sensibiliser au produit, et, de ce fait, au bout d'un certain temps, la poursuite du traitement doit être arrêtée.

Mais il semble cependant que les accidents soient indépendants de la dose injectée. En effet, ils peuvent se produire aussi bien après la première injection qu'à la suite de la troisième ou de la quatrième. En général, ils apparaissent plus volontiers à la dose de 0 g. 45.

Ils sont plutôt un phénomène de réaction particulier au malade qui est sensibilisé au produit, d'où l'avantage de l'emploi des cures mixtes.

Certains auteurs pensèrent réduire ces accidents en employant des cures successives. C'est-à-dire qu'après la première série d'arsénobenzènes ils commençaient les suivantes à des intervalles rapprochés, en même temps qu'ils prolongeaient les cures. Mais les inconvénients rencontrés dans les premières méthodes ne sont pas pour cela écartés. Et c'est pour réagir contre ces doses insuffisantes que certains auteurs modifièrent le traitement d'attaque de la syphilis

III. — Les accidents dus aux arsénobenzènes.

Parmi ceux-ci, nous pouvons distinguer :

1° des accidents immédiats locaux;
2° des accidents immédiats généraux;
3° des accidents médiats éloignés.

1° Accidents immédiats locaux.

Nous ne ferons que mentionner les accidents locaux dus à une fausse manœuvre (injection en dehors de la veine) pour étudier plus complètement les accidents immédiats généraux.

2° Accidents immédiats généraux.

Certains, de nature bénigne, se manifestent par des céphalées, des nausées, des douleurs épigastriques, l'apparition d'une diarrhée à évacuation brusque et par une élévation de température survenant quelques heures après l'injection, différents phénomènes que nous avons pu enregistrer dans nos observations.

Nous devons cependant insister sur la crise nitritoïde signalée par Milian, qui représente un accident plus sérieux.

La crise nitritoïde. — Elle peut revêtir deux formes :

a) la forme congestive rouge;
b) la forme syncopale.

a) *La forme congestive rouge.* — Au cours de l'injection ou immédiatement après, ou même plus tardivement, le malade se congestionne intensément jusqu'à la cyanose; il accuse en même temps une constriction thoracique avec angoisse, des douleurs gastriques et une violente céphalée. Ces phénomènes dramatiques s'apaisent vite en général.

b) *La forme syncopale* ou blanche d'emblée. — Cette deuxième forme est plus grave et peut aller jusqu'à la perte de connaissance. Le malade pâlit brusquement, et cet état s'accompagne d'un véritable état de choc. Ceci se produit lorsque l'injection a été faite trop rapidement. Elle apparaît surtout chez les intolérants ou pendant la digestion.

C'est contre ces accidents que sont dirigées les méthodes de Pollitzer et de Tzanck quand ils utilisent les injections lentes, et les méthodes précédées d'injection de produits désensibilisants, procédés sur lesquels nous reviendrons plus loin.

A côté de ces accidents immédiats sérieux, on a signalé des cas mortels survenant quelques heures après l'injection. Ces accidents peuvent être imputables, soit au médicament, soit à l'individu. Chaque malade, en effet, réagit différemment vis-à-vis de l'arsenic. Il s'agirait en quelque sorte d'une idiosyncrasie spéciale.

3° Accidents médiats éloignés.

Ces accidents surviennent généralement dans les trois ou quatre jours qui suivent l'injection ou même plus tardivement.

Ce sont d'abord les petits accidents qui peuvent persister (céphalée, vomissement, température), et, devant ces manifestations, l'arrêt du traitement est formel. Mais ce que nous devons redouter le plus c'est l'apoplexie séreuse du troisième jour.

L'apoplexie séreuse. — Le malade en est à sa première ou à sa deuxième piqûre. Au début du troisième jour après l'injection, il est pris brusquement de céphalées, de nausées et de vomissements, qui deviennent rapidement sanglants. Puis surviennent des crises épileptiformes de plus en plus fréquentes, à la suite desquelles le malade tombe dans le coma et meurt.

Ces accidents sont observés le plus souvent chez des malades jeunes. Parmi les observations que, grâce à l'obligeance de M. le Professeur Joulia, nous avons pu consulter dans son service, nous avons relevé un seul cas mortel d'apoplexie séreuse chez une femme enceinte. Transéatée dans le service de neurologie, nous ne pouvons publier son observation, celle-ci ayant été égarée.

Accidents cutanés. — Mentionnons la fréquence des érythèmes locaux, du prurit, de l'urticaire. A côté de ces manifestations, plus importants à connaître sont :

a) l'érythème du neuvième jour;
b) l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse;
c) la réaction d'Herxheimer.

a) *L'érythème du neuvième jour de Milian.* — C'est un érythème généralisé apparaissant autour du neuvième jour après l'injection et qui disparaît en quelques jours. D'après

Milian, il serait l'effet d'actions biotropiques indirectes d'origine infectieuse. Ce ne serait pas un érythème toxique.

b) *L'érythrodermie vésiculo-œdémateuse.* — Cet accident, par contre, reconnaîtrait plutôt une origine toxique. Il débute par du prurit, puis apparaît rapidement un érythème, avec gonflement et œdème, qui évolue, soit vers la forme suintante, revêtant alors le caractère d'une eczématisation générale, soit vers la forme desquamative.

c) *La réaction d'Herxheimer.* — C'est un phénomène de congestion locale beaucoup plus précoce se manifestant par une extension et une accentuation passagère des lésions (turgescence du chancre, extension des accidents secondaires) pouvant aller jusqu'à des crises viscérales intenses. Ils ne doivent pas amener un arrêt du traitement, au contraire, à moins que, après des injections ultérieures, une persistance de température signe un état d'intolérance.

On peut voir aussi, à côté de ces accidents cutanés ou généraux, d'autres manifestations d'ordre hématologique, tels que : anémies, purpura; viscéraux, comme les ictères ou les albuminuries; nerveux, tels que névrites, paralysies, myélites, qui contre-indiquent absolument la continuation de la médication arsenicale.

L'arséno-résistance. — A côté des accidents dus à la nature toxique du médicament ou à l'intolérance du malade peuvent apparaître au cours du traitement arsénobenzolique des phénomènes d'arséno-résistance.

Ces phénomènes peuvent se manifester sous différentes formes cliniques.

Dans certains cas, on peut observer une lenteur anormale de la cicatrisation des lésions, c'est ce que l'on a appelé l'arséno-résistance atténuée.

Dans d'autres (arséno-récidive), le malade, guéri par une série d'arsénobenzène, voit, quelques jours après la fin de sa série, réapparaître de nouvelles lésions. Il s'agit dans la

grande majorité des cas de lésions cutanéo-muqueuses, qui revêtent tantôt l'aspect de syphilides banales, tantôt celui de lésions atypiques, qui, sans être particulières à la syphilis arséno-résistante, se rencontrent chez elle avec prédilection.

Cette arséno-récidive peut être chronologiquement atypique. C'est ainsi que des accidents à type secondo-tertiaires peuvent survenir dans les premières semaines ou les premiers mois de la syphilis. C'est ce que Gougerot a appelé la « tertiarisation précoce ». Inversement, on observe des syphilides chancriformes tardives, qui peuvent être prises pour des accidents de réinfection.

Parfois, le médicament paraît n'avoir aucune action; il s'agit en somme d'une insensibilité complète du tréponème à l'égard du novarsénobenzol. Les lésions en effet ne subissent aucune modification au cours du traitement.

Mais le degré le plus intense de l'arséno-résistance est atteint par les manifestations que Gougerot et Fernet ont décrites sous le nom de « réaction de résistance ». Chaque injection, au lieu d'avoir une action bienfaisante sur les lésions, augmente au contraire leur intensité et en fait naître de nouvelles, déterminant ainsi des poussées successives qui ne régressent pas et s'ajoutent les unes aux autres.

La pathogénie de ces accidents semble assez obscure, certains mettent en cause le tréponème, d'autres le médicament, mais il ne semble pas douteux que les doses insuffisantes d'un traitement mal conduit, voire même les doses progressives, favorisent leur apparition.

II

LES METHODES DE DOSES MASSIVES

I. — Historique.

Les difficultés thérapeutiques auxquelles se heurte le traitement d'attaque arsénobenzolique, comme nous venons de le voir dans le chapitre précédent, sont représentées par l'apparition des phénomènes d'arséno-résistance et par la gravité des accidents précoces d'intolérance. Manifestations qui nécessitent presque toujours l'arrêt du traitement.

Ce sont ces deux principaux écueils que visent à réduire en même temps que la stérilisation rapide du syphilitique les méthodes actuelles.

Mais si tous les syphiligraphes sont d'accord sur ces principes fondamentaux, ils sont loin de l'être sur la méthode d'application.

Depuis qu'Ehrlich, en 1910, a fait sa précieuse découverte en isolant le 606, le traitement de la syphilis par les arsénobenzènes a été l'objet de discussions diverses et a subi des fluctuations.

Ehrlich, qui, le premier, institua la thérapeutique arsenicale par l'administration de fortes doses de 606, semblait avoir trouvé par sa « thérapia sterilisans magna » le traitement héroïque de la syphilis. Mais toute une série d'accidents parfois mortels montrèrent que le 606 d'Ehrlich était loin d'avoir l'innocuité qu'il lui attribuait.

C'est par réaction contre cette méthode trop brutale que l'emploi des arsénobenzènes codifié par les syphiligraphes aboutit à la technique classique des doses progressivement croissantes qui semblait offrir plus de garantie.

Cette méthode de doses progressives, comme nous l'avons

vu, a des avantages certains. Mais elle présente aussi des inconvénients : fréquence des phénomènes d'arséno-résistance, accidents d'intolérance, pour ne citer que les principaux. Inconvénients découlant précisément du manque de vigueur dans l'attaque de la syphilis.

C'est pour réagir contre ces procédés et pour revenir aux principes énoncés par Ehrlich que l'école américaine avec Pollitzer et Ormsby, dès 1916, et dans les années qui suivirent, préconisa le traitement d'assaut par les doses massives d'arsénobenzènes. Cette méthode a été appliquée en France, mais un peu modifiée par Tzanck et Chevalier.

Beaucoup d'auteurs sont restés fidèles au médicament d'Ehrlich. Certains, après la découverte du bismuth par Sézerac et Levaditi en 1920, le délaissèrent pour préconiser le traitement par ce métal lourd.

Mais à l'heure actuelle, les arsénobenzènes n'en restent pas moins les médicaments des plus actifs dans le traitement d'attaque de la syphilis.

Et malgré Steiner, Finger, Willmans, qui, il y a peu de temps encore, faisaient de la syphilis nerveuse une conséquence des traitements trop hâtifs et affirmaient qu'il ne fallait commencer celui-ci, quel qu'il soit, qu'après les accidents secondaires; malgré Duncau, Fraser, Jadassohn, Strandberg, qui parlent même du rôle nocif des arsénobenzènes dans l'apparition de ces mêmes syphilis nerveuses, tous les auteurs sont aujourd'hui unanimes, ou presque, à estimer que la syphilis doit être soignée aussi précocement et aussi intensément que possible.

II. — Les méthodes de doses massives.

1° La méthode de Pollitzer.

Avec l'école américaine, Pollitzer et Ormsby, dès 1916, préconisent et inaugurent leur méthode de doses massives d'arsénobenzènes à injections lentes dans un article sur le traitement de la syphilis (*Ny State J. M. Ny*, XVI, 181-185).

Au lieu d'employer les doses croissantes et progressives classiques de novarsénobenzène permettant de tâter la sensibilité du sujet, Pollitzer propose d'injecter des doses massives sans injection préparatoire.

Il injecte dans la veine une dose de 90 centigrammes de novar diluée dans 20 cm^3 de sérum ou d'eau distillée.

Cette injection est répétée trois jours de suite, ce qui fait que le malade reçoit pendant la période de trois jours 2 g. 70 de novarsénobenzol. Dans un traitement habituel progressif, cette dose n'est atteinte qu'au bout de quatre semaines; avec la méthode de Pollitzer, on commence déjà une autre série.

Un fait important à retenir est que l'injection dans la veine doit être poussée très lentement : vingt minutes environ.

De plus, pendant l'administration arsénobenzolique, le malade doit garder le lit, cette condition est indispensable. Le régime du malade doit également obéir à des règles strictes : la veille de la première injection, il doit être au régime lacté, et, durant les trois jours de traitement, il poursuit la diète hydrique et le repos au lit.

Mais cet auteur, en même temps qu'il prévenait, par un procédé technique (injection très lente), les accidents de choc toxique, associait à sa cure arsenicale, à l'encontre d'Ehrlich (qui, lui, employait uniquement le 606), une série de cyanure de mercure. Il parait ainsi aux accidents d'arséno-résistance. Chevalier, qui, en France, a employé et préconisé cette méthode, l'a légèrement modifiée en faisant suivre aux injections massives d'arsénobenzènes une série de bismuth.

Gougerot conseille l'emploi de cette méthode, mais avec certaines restrictions. Il indique l'emploi d'une injection préalable de 15 centigrammes de novar permettant ainsi de déceler une intolérance imprévisible.

Cette méthode, d'après les communications dont elle a été l'objet, et en particulier les thèses de Lummau (Bordeaux, 1933), Geza Spitzer (Paris, 1933) et de de Léocour (Lille, 1942), semble permettre un traitement intensif et rapide qu'on ne pouvait obtenir par les anciennes méthodes.

De Léocour confirme les idées de Geza Spitzer et Lummau, en affirmant que le traitement ainsi conçu n'a jamais donné lieu à des accidents sérieux.

Chevalier aurait même remarqué que le novarsénobenzol ne paraît pas s'accumuler dans l'organisme, malgré les fortes doses injectées en si peu de temps. La rapidité des résultats est remarquable. Mais cette méthode, comme ils le font justement remarquer, nécessite obligatoirement une hospitalisation et des conditions d'application strictes et bien définies. Elle ne convient donc qu'aux malades de la classe aisée en maison de santé ou aux malades hospitalisés dans un milieu spécialisé pendant l'assaut arsénobenzolique.

2° Méthodes par instillation intraveineuse.

Certains auteurs cependant ont jugé que des doses supérieures étaient nécessaires. Ils augmentèrent donc les doses de Pollitzer, mais changèrent la technique d'injection.

Déjà, l'école américaine, avec Chagrin, Leyfer et Hyman, en 1936, se sont servis de doses massives qu'ils introduisent dans les veines à l'aide d'un goutte à goutte intraveineux.

C'est ensuite ce que préconise Milian en France avec la méthode « à la gaveuse ».

La méthode de Tzanck par perfusion ou instillation par goutte à goutte intraveineux n'est que la continuation de ces méthodes.

Méthode de Tzanck. — Exposée dans un article du *Strasbourg médical*, paru en 1938, et dans le *Bulletin de l'Académie de médecine* de la même date, la méthode initiale de Tzanck consiste à introduire dans les veines du sujet une dose de novar de 1 g. 20 à 1 g. 50, diluée dans 150 cm³ de sérum.

Cette injection se fait en goutte à goutte et sa durée est de quatre à cinq heures.

Elle est répétée trois jours de suite, ce qui fait que l'on introduit au total une dose de 4 g. 50 en trois jours.

Cette méthode repose sur les mêmes principes qui sont

à la base des méthodes des doses massives. Mais le traitement doit lui aussi se faire avec toutes les précautions énoncées plus haut et dans un milieu spécialisé.

Cependant, les accidents sérieux qu'il enregistra firent revenir cet auteur à des injections quotidiennes de doses moindres. Il modifia donc sa méthode.

Il injecte la même dose totale de 4 g. 50, mais au lieu de l'administrer en trois jours, cette dose est répartie en dix jours et en six injections. Chaque injection, au lieu de comporter 1 g. 50 de novar, n'est plus que de 0 g. 75. Une injection goutte à goutte étant faite en plus de soixante-quinze minutes.

3° Méthodes de doses massives espacées.

A côté de ces méthodes massives et brutales, nous nous permettrons de dénommer ainsi d'autres méthodes où l'on injecte en une seule fois des doses fortes de novar, mais qui, au lieu d'être administrées dans un court laps de temps, sont au contraire séparées par un intervalle de plusieurs jours.

Nous voulons parler des méthodes préconisées par Marcel Pinard et Gougerot, qui consistent à injecter le premier jour 0 g. 15, puis le lendemain 0 g. 90, et, de sept en sept jours, 0 g. 90, jusqu'à totaliser 6 g.

Ces méthodes se rapprochent de la technique employée dans le service de dermato-syphiligraphie de M. le Professeur Joulia à Bordeaux, méthode que nous développerons plus loin.

Méthodes de désensibilisation. — Certes, toutes ces méthodes nouvelles tendant à intensifier le traitement d'attaque de la syphilis en vue d'une stérilisation rapide du malade combattent par le même fait les phénomènes d'arséno-résistance et les accidents d'intolérance. Il n'en est pas moins vrai cependant que l'on voit souvent encore des accidents de sensibilisation se produire.

Depuis longtemps déjà, les syphiligraphes se sont attachés à ce problème.

C'est ainsi que Ravaut préconise la dilution du novar dans l'eau glucosée à 50 p. 100 ou dans l'hyposulfite de soude, Gougerot, dans l'éosinate de sodium.

Lebaudi, de Gênes, mélangeait le novar à des extraits de foie contenant des acides aminés qu'il croyait antitoxiques.

On a même préconisé l'emploi préalable de l'adrénaline pour prévenir la crise nitritoïde.

A côté de ces méthodes qui ne peuvent être considérées comme réellement efficaces, il est intéressant de signaler les travaux de Vanvhaecke, Breton et Gidoux, de Lille, sur la prévention des accidents dus au novar par la novocaïnisation intraveineuse.

Se basant sur les constatations de Reilly et son école, sur le rôle essentiel du système neuro-végétatif dans la production des accidents de l'arsénobenzothérapie, ils emploient la novocaïne pour les prévenir.

La méthode consiste à pratiquer lentement, dix minutes avant l'injection de novar, une injection intraveineuse de novocaïne à la dose de 5 à 10 centigrammes.

Les résultats sont encourageants, les accidents précoces n'ont pas été enregistrés; cependant, les auteurs reconnaissent que cette méthode ne peut empêcher la fièvre de la première injection et l'érythème du neuvième jour ou les accidents toxiques.

*
* *

Nous venons de passer en revue les principales conceptions actuelles de l'arsénothérapie massive. A l'opposé de la conception classique, ces méthodes ont pour but principal d'accélérer la stérilisation du malade et de combattre les accidents de l'arsénothérapie. La méthode que nous allons exposer s'inspire des mêmes principes. Nous allons donc essayer maintenant d'étudier et de discuter cette méthode de doses rapidement croissantes et accélérées d'arsénobenzènes telle qu'elle est employée par M. le Professeur Joulia dans le Service de dermato-syphiligraphie de Bordeaux.

III

LA METHODE DE DOSES RAPIDEMENT CROISSANTES ET ACCELEREES

I. — Principes directeurs de la méthode.

Dans toutes ces méthodes de traitement d'attaque de la syphilis, il faut considérer, comme nous l'avons vu, les phénomènes d'intolérance et de sensibilisation, les réactivations se traduisant par les réactions d'Herxheimer, enfin l'arséno-résistance, différents phénomènes qui risquent de faire échouer un traitement pourtant bien conduit.

Les phénomènes de réactivation ou réactions d'Herxheimer sont d'une bénignité relative quand ils revêtent la forme locale se manifestant à la période primaire par la turgescence du chancre, ou par l'extension et l'accentuation d'une roséole au stade secondaire. Mais ils se manifestent d'une façon plus grave quand cette réaction prend la forme viscérale, et c'est la gravité de ces accidents parfois mortels qui fut, avec l'arséno-résistance, une des causes principales du rejet de la méthode d'Ehrlich.

En 1914, cependant, M. le Professeur Joulia, alors qu'il était interne à la Clinique de dermatologie et de syphiligraphie de Bordeaux, avait fait ressortir, dans un article publié avec M. Morin, lui aussi interne du Service, l'inocuité relative et le peu de toxicité du néosalvarsan qu'ils employaient à des doses relativement élevées.

Ils avaient étudié en effet les incidents et les accidents avec le néosalvarsan injecté à des doses initiales de 0 g. 45, 0 g. 60 et 0 g. 75.

Dans la statistique qu'ils avaient communiquée, à part des

réactions fébriles peu intenses, ils n'avaient observé que de rares accidents du type nerveux, éphémères le plus souvent, mais jamais de décès, M. le Professeur Joulia avait remarqué, avec M. Morin, que ces incidents et accidents semblaient plus fréquents et plus graves chez les malades qui n'avaient pas subi de traitement mercuriel antérieur.

Et il écrivait en conclusion : « Le mercure semble atténuer beaucoup la réaction d'Herxheimer, plus encore que l'emploi de doses initiales faibles de néosalvarsan », « le meilleur moyen nous semble de soumettre toujours les malades à un traitement mercuriel sérieux avant la première dose de néosalvarsan. »

Maïs à côté de ces accidents que cette méthode vise à réduire par l'administration préalable de mercure et par l'association des arsénobenzènes au bismuth, il existe aussi des accidents d'arséno-résistance contre lesquels elle est dirigée par la façon dont les arsénobenzènes sont administrés. C'est de la technique des doses rapidement croissantes et accélérées dont nous voulons parler.

Ces deux idées : combattre les accidents de réactivation et de sensibilisation et empêcher l'arséno-résistance de se produire, en même temps que réduire par le blanchiment rapide du syphilitique la période de contagiosité, sont, avec la notion d'établir un bon traitement d'attaque sur le tréponème, les principes directeurs de la méthode que nous exposons.

II. — Technique de la méthode.

Elle consiste, avant l'assaut arséno-benzolique, à préparer le malade par une série de cinq à dix injections quotidiennes de 1 cg. de cyanure de mercure.

On commence vers la fin de cette série, trois à cinq jours environ avant d'entreprendre la cure arsenicale, une série d'injections de bismuth. Nous employons dans le service de préférence des sels de bismuth oléosolubles tels que bivatol ou néocardyl. Leur action est plus rapide que les prépara-

tions bismuthiques insolubles, car ils sont plus diffusibles. Cette série de bismuth sera donc conjuguée à la cure de novarsénobenzol et elle se poursuivra après la fin de la cure au rythme de deux injections par semaine, jusqu'à totaliser vingt injections.

Lorsque les injections préparatoires de cyanure de mercure sont terminées, c'est-à-dire après la deuxième ou la troisième injection de bismuth, on entreprend le traitement d'attaque par les arsénobenzènes.

Dans le service de M. le Professeur Joulia, le novarsénobenzol est de préférence employé, mais l'usage du sulfarsénol, autre composé trivalent, n'est pas contre-indiqué; il peut tout aussi bien le remplacer.

La technique est la suivante :

Le premier jour, on injecte une dose de 0 g. 15.

Le lendemain, on passe d'emblée à 0 g. 90 pour un homme et 0 g. 75 pour une femme.

Puis on continuera les injections de 0 g. 90 ou de 0 g. 75 deux fois par semaine jusqu'à atteindre un total en centigrammes égal au dixième du poids du corps suivant les données classiques concernant les doses maxima de l'arsenic.

Une fois la cure terminée, c'est-à-dire trois semaines environ après la première injection de novarsénobenzol, les malades peuvent sortir de l'hôpital et continuent le bismuth en traitement ambulatoire.

III. — Discussion de la méthode.

Il est à remarquer tout d'abord que ce traitement d'attaque est une méthode à médication conjuguée. En effet, elle utilise, en même temps que l'arsénobenzol, le bismuth et le mercure.

Cette triple association, comme le dit Ravaut dans l'application de ses méthodes mixtes, aurait tendance à diminuer les risques d'intolérance à un produit.

La préparation du malade par les injections du cyanure de

mercure, comme l'avait déjà fait pressentir, dès 1914, M. le Professeur Joulia, vise à combattre la réaction d'Herxheimer, que pourrait entraîner l'injection massive d'emblée de novarsénobenzol qui va suivre.

Si l'on considère l'échelle des accidents observés, on constate que c'est l'arsenic qui est de beaucoup le plus dangereux, puis vient le bismuth, enfin le mercure.

Dans certains cas traités par cette méthode, nous avons pu voir, en effet, sur la courbe de température, à la suite de la première injection du cyanure de mercure, apparaître une légère poussée thermique qui va en décroissant. Elle peut quelquefois réapparaître au cours de la première injection de bivatol ou de néocardyl.

Ceci semblerait signer un conflit entre le médicament et le tréponème. Et cette réaction thermique, d'autant plus accentuée que les médicaments sont plus actifs, peut être considérée comme un phénomène de réactivation.

Cependant, il semble que ces injections soient d'une efficacité réelle, puisque les doses massives de novarsénobenzol employées dans ces traitements d'attaque sont, en général, très bien supportées et n'ont donné lieu qu'à des incidents sans gravité, tels que petite poussée de température, céphalées et quelquefois nausées et vomissements.

Cependant, un fait non moins important est à considérer : c'est l'arséno-résistance, et c'est aussi contre elle que cette méthode de doses accélérées est dirigée.

Les doses progressives et faibles semblent favoriser ces accidents. C'est pour cela qu'après l'administration à doses rapidement croissantes (puisque après la première injection de 0 g. 15 de novar, qui n'est faite que pour tâter la susceptibilité du malade, on passe le lendemain à la dose maxima), on poursuit ces injections de doses massives à un rythme accéléré (puisque à raison de deux par semaine, elles ne sont espacées que d'un intervalle de trois ou quatre jours).

Cette règle, qui consiste à injecter d'emblée 0 g. 90 de novar dès la deuxième injection, n'est pas absolue. Si l'état

général du malade semble déficient, on peut abaisser la dose à 0 g. 75 pour un homme et 0 g. 60 pour une femme, doses qui sont également considérées comme des doses efficaces. Ce n'est qu'à l'injection suivante qu'on administrera la dose maxima de 0 g. 90 ou 0 g. 75 et que l'on poursuivra jusqu'au total de 5 à 7 g. et plus, suivant le poids du sujet.

Au début de l'application de cette méthode dans le Service, on séparait les injections de novar par un intervalle de cinq jours. Mais, à la suite d'études faites sur l'élimination des novarsénobenzènes sur les malades traités, on en est arrivé à réduire ces intervalles. En effet, si l'on considère les courbes d'élimination du novar, on voit que ce produit est éliminé rapidement, en particulier par l'urine. La plus grande partie s'élimine dès les vingt premières heures. De ces constatations est née une plus grande audace, et l'on n'a pas craint de provoquer une accumulation du produit en rapprochant les injections. D'après les observations que nous avons étudiées, nous avons pu constater que, en général, les malades soumis à ce traitement supportent très bien ces injections massives à trois jours d'intervalle.

Cette méthode, telle que nous l'avons exposée, peut, dans certains cas, subir une légère modification.

En effet, on distingue dans le cours de la maladie syphilitique, suivant les réactions humorales, deux phases : une phase présérologique, dans laquelle le B.-W. est négatif, et une phase sérologique, qui commence à partir du moment où les réactions virent à la positivité. Cette deuxième phase signe alors la phase septicémique certaine, car, bien que la syphilis soit considérée comme une maladie septicémique d'emblée (on a en effet trouvé quelques heures seulement après les rapports des tréponèmes dans le sang et dans les organes, tels que le foie, le rein et même le cerveau), la sérologie reste pendant un certain temps négative. C'est dans cette deuxième phase surtout qu'il faut craindre les accidents de réactivation d'ordre viscéral. C'est elle qui bénéficiera de l'application intégrale de la méthode telle que nous venons de la décrire.

Nous avons dit que cette cure préalable mercurielle semblait devoir empêcher l'apparition de la réaction d'Herxheimer dans ces formes viscérales, dangereuses et graves, qui paraissent se manifester si fréquemment dans cette période sérologique.

Dans la période présérologique, il faut aller vite. L'administration de ces injections mercurielles ferait perdre un temps précieux. On peut donc se passer de cette préparation au cyanure de mercure, et, après la deuxième ou la troisième injection de bivatol ou de néocardyl, on attaque d'emblée le traitement par le novar.

Le traitement d'attaque prend fin lorsque l'on a atteint la vingtième injection de bismuth que le malade a continué après la fin de la cure arsénobenzolique.

La médication arsenicale se borne simplement à cette cure d'assaut. En effet, on ne l'administre plus dans les séries qui vont suivre.

Les séries ultérieures, qui ne sont séparées que par trois semaines d'intervalle, seront constituées par des cures de bismuth. Ce métal lourd paraît être le médicament de choix pour le traitement de consolidation et d'entretien. Il a donné à Bordeaux de très bons résultats, même chez des syphilis qui n'avaient pas subi l'assaut arsenical.

IV. — Indications.

Cette méthode employant les arsénobenzènes ne présente pas d'indications se rattachant spécialement à elle-même. Les indications de ce traitement seront les mêmes que celles de tout traitement d'attaque arsenical.

Elle s'adressera en particulier aux sujets jeunes chez lesquels un examen préalable n'a décelé aucune tare hépatique, cardiaque ou rénale.

Mais l'âge adulte ni l'âge avancé ne doivent être considérés comme inaptes à ce traitement, pourvu que les sujets aient gardé leurs principaux organes (reins, foie, surrénales)

dans un état jeune. La femme enceinte semble supporter très bien ce traitement.

Les contre-indications sont les mêmes que dans tous les traitements arsénobenzoliques, en particulier le mauvais état des viscères, le foie éthylique surtout, les états hémogéniques et hémorragiques, les états de sensibilisation (érythrodermie arsenicale antérieure, prédispositions aux œdèmes angio-neurotiques). Enfin, la tuberculose en évolution et les affections latentes qui peuvent être réveillées par cet assaut brutal arsenical.

Les précautions à prendre ne diffèrent pas de celles des méthodes habituelles. En effet, l'injection de novar doit être pratiquée le malade étant à jeun et de préférence couché. Cette méthode n'a pas, comme on le voit, l'inconvénient de la méthode de Pollitzer-Chevalier, qui oblige ses malades pendant la cure arsenicale à observer quatre jours de diète hydrique. De plus, sa technique simple d'injection n'entraîne pas un matériel compliqué et une attention constante de l'opérateur, comme dans les méthodes à injection et à perfusion lentes.

Cependant, il ne faut pas en déduire que ce traitement d'attaque par doses accélérées puisse être employé comme traitement ambulatoire ni même en clientèle. Il doit être considéré, pendant la cure arsenicale tout au moins, comme une méthode hospitalière. Le malade bénéficiera ainsi d'une surveillance plus constante, car il ne faut pas oublier que l'on injecte des doses massives de novar.

V. — Les accidents.

En suivant les malades traités actuellement dans le service et dans l'étude des observations que M. le Professeur Joulia a bien voulu nous communiquer, nous n'avons pas noté plus d'accidents par cette méthode que par les traitements habituels. Les seuls incidents que nous avons pu noter sont des petites poussées thermiques ne dépassant jamais 39°, des

céphalées, et, dans quelques cas, des nausées et des vomissements.

Sur la trentaine d'observations que nous avons étudiées, trois malades ont présenté une poussée thermique :

Le premier, 38°9 à la quatrième injection de novar;
Le deuxième, 38° à la huitième injection de novar;
Le troisième, 38° à la quatrième injection de novar.

Deux malades ont accusé des céphalées et des nausées qui ont régressé rapidement. Le traitement n'a pas été pour cela interrompu. Seule une malade a vu son traitement arrêté à cause d'une céphalée tenace et des vomissements apparus à la quatrième injection.

Nous nous devons cependant de signaler un seul cas d'apoplexie séreuse mortel; c'est le seul accident grave que l'on ait enregistré dans l'application de cette méthode. Mais dans le service, avec les méthodes habituelles, nous avons pu relever une érythrodermie et un purpura qui se sont terminés par la mort. Ce qui prouve que ces accidents sont du domaine de l'imprévisible. On les a cependant constatés chez des sujets présentant un certain degré d'éthylisme.

Cette méthode donc semble être très bien supportée par les malades, sauf quelques petits incidents dont nous avons constaté la bénignité et qui ne sont nullement une contre-indication à la poursuite du traitement. Elle n'expose pas plus aux accidents de l'arsénobenzothérapie que les méthodes classiques, et il semble que ceux-ci soient moins fréquents que dans les méthodes massives de Pollitzer, Chevalier et Tzanck.

VI. — Les résultats obtenus.

Nous allons les considérer du point de vue clinique et du point de vue sérologique.

Du point de vue clinique, après les premières injections de novar, on assiste à l'amélioration très nette et à la disparition rapide des lésions.

A la période primaire :

— *Le chancre* disparaît assez rapidement, et, au bout de la troisième ou de la quatrième injection, la résolution de la lésion apparaît. Il commence généralement à s'épidermiser et cicatrise vers la fin de la série de novar. Cependant, il est à noter que quelquefois sa disparition est plus lente à se produire. C'est surtout l'induration qui persiste le plus longtemps.

— *L'adénopathie* est plus longue à disparaître, mais régresse plus rapidement que par la méthode classique.

— *Les accidents secondaires* sont en général plus sensibles au traitement d'attaque par doses accélérées. Les plaques muqueuses disparaissent en général très rapidement au bout de quelques jours, de même que les éruptions cutanées, les algies diverses et les céphalées.

Du point de vue sérologique, nous avons constaté que le B.-W. est en général négatif à la fin de ce traitement d'attaque, et, s'il ne l'est pas à ce moment-là, il l'est presque toujours lorsque les malades, trois semaines après, se présentent au dispensaire antivénérien pour y subir leur deuxième série de bismuth.

On constate donc par ce traitement d'attaque que les accidents primaires et secondaires régressent plus rapidement que par les traitements habituels. Le danger de contagion diminue donc considérablement, ce qui, du point de vue social, représente un fait d'une importance capitale.

Par les observations que M. le Professeur Joulia nous a permis de publier, nous nous proposons d'illustrer la méthode que nous venons d'exposer, ainsi que de mettre en valeur ses principales caractéristiques.

IV

OBSERVATIONS

Observation I.

D... (Marcelle), entre le 12 juin 1943 (n° 6267).

La malade présente des syphilides papuleuses sur la paume des mains et sous les bras. Dans la région génitale, on note des lésions identiques. Vaginite, vulvite avec pertes blanc verdâtres.

Le B.-W. pratiqué à son entrée, légèrement positif.

Traitement. — Du 14 juin au 22 juin, la malade reçoit huit injections de cyanure de mercure.

Le 22 juin	Novar 0,15	
Le 23 juin	Novar 0,75	
Le 24 juin		Néocardyl
Le 26 juin		Néocardyl
Le 28 juin	Novar 0,75	
Le 30 juin		Néocardyl
Le 3 juillet	Novar 0,75	Néocardyl
Le 6 juillet		Néocardyl
Le 8 juillet	Novar 0,75	
Le 10 juillet		Néocardyl
Le 13 juillet	Novar 0,75	Néocardyl
Le 17 juillet		Néocardyl
Le 20 juillet	Novar 0,75	Néocardyl
Le 24 juillet		Néocardyl

La malade quitte l'hôpital à cette date : B.-W. = 0. La série a été très bien supportée. Jamais d'albumine dans les urines.

Observation II.

G... (Andrée), 25 ans, entre le 17 juin 1943 (n° 6268).

Poids, 63 kilos.

Il s'agit d'une syphilis secondaire se manifestant par des syphilides papuleuses sur les petites lèvres, ainsi que sur les mains. On note sur le cuir chevelu des syphilides croûtelleuses et une légère alopécie. Adénopathie inguinale légère à gauche. Malade très fatiguée et amaigrie.

Le 18 juin, B.-W. = + + +.

Du 19 au 26 juin, la malade reçoit sept injections de cyanure de mercure.

Le 26 juin	.....	Néocardyl
Le 28 juin	Novar, 0,15	
Le 29 juin	Novar, 0,75	Néocardyl
Le 3 juillet	.....	Néocardyl
Le 5 juillet	Novar, 0,75	
Le 6 juillet	.....	Néocardyl
Le 10 juillet	Novar, 0,75	Néocardyl
Le 13 juillet	.....	Néocardyl
Le 15 juillet	Novar, 0,75	
Le 17 juillet	.....	Néocardyl
Le 20 juillet	Novar, 0,90	Néocardyl
Le 23 juillet	.....	Néocardyl

Le traitement a été bien supporté. La malade a reçu 4 g. 05 de novar.

Le 23 juillet, B.-W. = 0.

Pas d'albumine dans les urines durant tout le traitement.

Sort le 24 juillet.

Observation III.

B... (Jeanne) entre le 11 décembre 1943 (n° 6370).

Syphilis secondaire avec plaques muqueuses. B.-W. = + +.

Traitement. — Du 11 décembre au 21, la malade a reçu huit injections de cyanure de mercure. Du 11 décembre au 17 janvier 1944, douze injections de bivatol.

Le 22 décembre ..... Novar, 0,15
Le 23 décembre ..... Novar, 0,75
Le 27 décembre ..... Novar, 0,75
Le 30 décembre ..... Novar, 0,75
Le 3 janvier 1944 ..... Novar, 0,75
Le 6 janvier 1944 ..... Novar, 0,75
Le 10 janvier 1944 ..... Novar, 0,75
Le 13 janvier 1944 ..... Novar, 0,75
Le 17 janvier 1944 ..... Novar, 0,75

La malade a reçu 6 g. 15 de novarsénobenzol en vingt-cinq jours. La série a été très bien supportée. L'albumine dans les urines toujours négative.

B.-W. de contrôle le 17 février 1944 = 0.

Sort le 17 janvier.

Nous voyons dans ces trois observations que les malades ont très bien supporté leur série de novarsénobenzol. Elles n'ont jamais présenté ni de céphalées, ni de vomissements, ni d'élévations de température. Elles n'ont jamais présenté d'albumine dans les urines. De plus, on peut constater que leur B.-W. a été négativé à la fin de la série.

Observation IV.

H... (Louis), 67 kg. 500, entre le 10 avril 1945.

Chancre syphilitique.

A l'ultramicroscope, présence de tréponème.

B.-W. — —.

Traitement. — Du 10 au 27 avril, cinq injections de néocardyl.

Le 28 avril ..... Novar, 0,15
Le 29 avril ..... Novar, 0,75
Le 30 avril .... Néocardyl

Le 3 mai ..... Novar, 0,90
Le 4 mai .... Néocardyl
Le 6 mai ..... Novar, 0,90
Le 7 mai .... Néocardyl
Le 10 mai ..... Novar, 0,90
Le 11 mai .... Néocardyl
Le 13 mai ..... Novar, 0,90
Le 14 mai .... Néocardyl
Le 16 mai ..... Novar, 0,90
Le 19 mai .... Néocardyl
Le 20 mai ..... Novar, 0,90

La série est bien tolérée, sauf une poussée de température, qui s'est produite le lendemain de la quatrième injection de novar (7 mai : température, 38°9).

B.-W. de contrôle = —.

Ce malade n'a eu d'autre incident que cette poussée de température et n'a jamais présenté d'albumine dans ses urines.

Il est à remarquer que ce malade, pris à la phase présérologique, n'a pas eu d'injections préparatoires de cyanure de mercure. Avant l'assaut arsénobenzolique, on a fait néanmoins cinq injections de néocardyl.

Le B.-W. est toujours resté négatif.

Observation V.

D... (André), 57 kg., entre le 23 octobre 1945.

Présente à l'examen quatre ulcérations à la verge avec une adénopathie inguinale. Présence de tréponèmes. B.-W. = —.

Traitement. — Du 24 au 30 octobre, cinq injections de cyanure de mercure et deux de néocardyl.

Le 30 octobre ..... Novar, 0,15
Le 31 octobre ..... Novar, 0,75
Le 2 novembre ... . Néocardyl
Le 3 novembre ... Novar, 0,90

Le 6 novembre ... Novar, 0,90 Néocardyl
Le 9 novembre ... . Néocardyl
Le 10 novembre ... Novar, 0,90
Le 12 novembre ... . Néocardyl
Le 13 novembre ... Novar, 0,90
Le 16 novembre ... . Néocardyl
Le 17 novembre ... Novar, 0,90

Le malade, en dix-huit jours, a reçu 5 g. 40 de novar. Il a présenté une élévation de température à 38° après sa première injection de cyanure de mercure.

Le B.-W. a toujours été négatif.

Il n'a jamais présenté ni céphalées, ni vomissements.

Jamais d'albumine dans les urines.

Ce malade, bien qu'étant à la phase présérologique, a bénéficié de la cure préparatoire de cyanure de mercure.

Observation VI.

L... (Odette), 22 ans, entre dans le service le 16 août 1943 (n° 6226).

Il s'agit d'une syphilis secondaire chez une femme enceinte. Le début remonte à fin mars 1943, où cette malade nous dit avoir présenté une éruption de boutons groupés en plaques, d'où sortait un liquide à la pression.

Les règles n'étant pas apparues à la suite de rapports, le diagnostic de grossesse est confirmé par son médecin.

Fin avril, la malade constate une inflammation de la région vaginale sur laquelle apparaissent des plaques érosives.

Vers le 10 août, apparition de syphilides palmo-plantaires qui persistent encore à son entrée dans le service.

Le 17 août, on constate la présence de syphilides palmo-plantaires très nettes, de syphilides érosives au niveau des voies génitales, et, sur le tronc, un mélange de roséole sur le déclin et de syphilides lenticulaires.

B.-W. = + + + +. Urines normales.

Traitement. — Du 17 au 25 août, la malade a reçu neuf injections de cyanure de mercure. On commence en même temps les injections de néocardyl.

Le 28 août	Novar, 0,15
Le 30 août	Novar. 0,75
Le 4 septembre	Novar, 0,75
Le 7 septembre	Novar, 0,75

On est obligé d'arrêter les injections intraveineuses de novar par suite du mauvais état des veines de la malade. Elle sort le 7 octobre 1943.

Malgré cet incident malencontreux qui a provoqué l'arrêt du traitement, nous pouvons constater dans cette observation que cette femme enceinte a très bien supporté les quatre premières injections de novarsénobenzol. Elle n'a jamais présenté ni élévation de température, ni céphalées, ni vomissements.

Observation VII.

A... (Thérèse), 40 ans, entre dans le service le 16 avril 1942 (n° 6255).

Il s'agit d'une syphilis secondaire.

Albumine = 0.

Poids, 63 kg.

Traitement. — Du 19 avril au 29 juin, la malade a reçu quinze injections de néocardyl. Le 21 mai, on entreprend la cure d'attaque au novar.

Le 21 mai	Novar, 0,15
Le 22 mai	Novar, 0,75
Le 24 mai	Novar, 0,90

La malade, après cette injection, a présenté une élévation de température (37°5 rectale), des céphalées et des nausées qui cessent rapidement. Ces incidents ne font pas interrompre le traitement.

Le 1er juin ..... Novar, 0,90
Le 7 juin ..... Novar, 0,90
Le 12 juin ..... Novar, 0,90
Le 17 juin ..... Novar, 0,90
Le 22 juin ..... Novar, 0,90

La malade a reçu en tout 6 g. 20 de novar. Elle quitte le service le 24 juin sans avoir présenté d'autres incidents.

Les urines n'ont jamais présenté d'albumine.

Observation VIII.

L... (Jeanne), 20 ans, entre le 17 septembre 1942. Poids, 56 kg. (n° 6163).

A l'examen, la malade présente une roséole typique. Au niveau de la grande lèvre droite, on remarque une cicatrice, reliquat vraisemblable d'un accident primitif. Plaques muqueuses au niveau de la vulve, ainsi que dans la bouche.

B.-W. = + + + +.

Traitement. — Du 19 au 29 septembre 1942, sept injections de cyanure de mercure.

Le 30 septembre ... . Bivatol, 1 cm³
Le 2 octobre .... Bivatol, 1 cm³
Le 6 octobre ..... Novar, 0,15 Néocardyl
Le 7 octobre ..... Novar, 0,60
Le 9 octobre .... Néocardyl
Le 13 octobre ..... Novar, 0,75 Néocardyl
Le 16 octobre .... Néocardyl
Le 19 octobre ..... Novar, 0,75
Le 20 octobre .... Néocardyl
Le 23 octobre .... Néocardyl
Le 27 octobre ..... Novar, 0,75 Néocardyl
Le 30 octobre .... Néocardyl
Le 2 novembre ... Novar, 0,90
Le 3 novembre ... . Néocardyl
Le 6 novembre ... . Néocardyl
Le 7 novembre ... Novar, 0,90

Le 10 novembre ... . Néocardyl
Le 13 novembre ... Novar, 0,90
Le 18 novembre ... Novar, 0,90

Le 11 novembre, le B.-W. se montre faiblement positif (B.-W. = +).

La malade, durant tout son traitement, n'a jamais présenté de céphalées ni de vomissements, ni d'autres incidents cutanés. Il faut signaler cependant une élévation de température à 38° à sa huitième injection de novar le 13 novembre 1943. N'a jamais présenté d'albumine dans ses urines. Il est à remarquer que le B.-W. est devenu faiblement positif à la fin de la série.

Dans ces deux dernières observations, nous voyons que ces incidents (céphalées et nausées dans la première, poussée de température dans la seconde) n'ont jamais fait interrompre la cure arsénobenzolique.

Observation IX.

R... (Pierre), 17 ans, entre le 22 octobre 1945. Poids, 58 kg.

A l'examen, chancre de la face dorsale de la verge au niveau du prépuce; tréponèmes dans le chancre.

B.-W. = + + + +.

Pas de signes de syphilis secondaire.

Traitement. — Du 22 au 26 octobre, le malade a reçu trois injections de cyanure de mercure.

Le 26 octobre .... Bivatol
Le 29 octobre .... Néocardyl
Le 30 octobre ..... Novar, 0,15
Le 31 octobre ..... Novar, 0,75
Le 2 novembre ... . Néocardyl
Le 3 novembre ... Novar, 0,90
Le 9 novembre ... . Néocardyl
Le 10 novembre ... Novar 0,90
Le 12 novembre ... . Néocardyl
Le 13 novembre ... Novar, 0,90

Le 16 novembre ... . Néocardyl
Le 17 novembre ... Novar, 0,90
Le 18 novembre ... . Néocardyl
Le 19 novembre ... Novar, 0,90

Le malade a reçu un total de 6 g. 30 de novar. La série a très bien été tolérée. Jamais d'albumine dans les urines. On n'a jamais constaté aucun incident ni aucune poussée thermique durant tout le traitement.

Observation X.

F... (Gernande), 31 ans, entre le 28 janvier 1944 (n° 6387).

A présenté, en décembre 1943, de petites végétations indolores au niveau de la vulve. Jamais de chancre. Rapports au mois d'octobre avec son mari.

A l'entrée, l'examen révèle des syphilides papulo-hypertrophiques au niveau des grandes lèvres. Présence d'adénopathies inguinales. Pas de ganglion épitrochléen. Femme très robuste, en excellente santé. Poids, 72 kg.

Traitement. — Du 29 janvier au 7 février, la malade a reçu huit injections de cyanure de mercure, deux injections de bivatol.

Le 8 février ..... Novar, 0,15 Bivatol
Le 9 février ..... Novar, 0,75
Le 12 février ..... Novar, 0,90 Bivatol
Le 15 février .... Bivatol
Le 16 février ..... Novar, 0,90
Le 19 février .... Bivatol
Le 21 février ..... Novar, 0,90
Le 22 février .... Bivatol
Le 25 février ..... Novar, 0,90

La malade a reçu 4 g. 50 de novar dans sa série d'attaque, qu'elle a supporté admirablement bien. Il n'y a jamais eu d'élévation de température et on n'a jamais constaté d'autres incidents.

Les examens d'albumine dans les urines se sont montrés toujours négatifs. Elle sort le 27 février.

CONCLUSIONS

La méthode que nous venons d'exposer a pour principe de combattre la syphilis par un traitement d'attaque constitué par un assaut arsénobenzolique de doses rapidement croissantes, efficaces d'emblée et accélérées, associé au mercure et au bismuth.

Par ses doses d'emblée efficaces et accélérées, elle a pour but de réduire l'arséno-résistance que l'on rencontre dans les méthodes habituelles de doses progressives.

L'association des arsénobenzènes avec le mercure et le bismuth permet d'éviter dans une certaine mesure la réaction d'Herxheimer, surtout dangereuse dans sa forme viscérale.

On peut espérer par elle la disparition des phénomènes de sensibilisation.

Elle diminue la période de contagion par la disparition généralement rapide des lésions.

Ce traitement d'attaque n'a jamais donné lieu à des accidents sérieux, sauf ce cas de mort par apoplexie séreuse que nous avons signalé, accident que l'on rencontre aussi dans les méthodes habituelles.

Les femmes enceintes supportent bien ce traitement et peuvent mener des enfants à terme. Cependant, étant donné la fréquence relative des accidents graves et même mortels, il est préférable de ne pas les traiter par les composés arsenicaux.

Cette méthode, bien que le malade reçoive ses injections dans les mêmes conditions que dans les méthodes habituelles, et bien que, inversement, il ne soit pas soumis aux conditions sévères de diététique des méthodes de Pollitzer, Chevalier et Tzanck, reste un traitement d'attaque de pratique

hospitalière. Il ne devient ambulatoire qu'à la fin de l'assaut arsénobenzolique.

De plus, sa technique d'injection ne présente pas les inconvénients des méthodes d'injections lentes et d'instillations intraveineuses.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :
Le Président;
JOULIA.

Vu : *Le Doyen,*
R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 15 février 1946.
Le Recteur de l'Académie.
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Bocage. — Traitement de la syphilis. Pratique médico-chirurgicale.

Chevalier. — Indications, conduite et résultats de la méthode de Pollitzer. *Le répertoire médical pratique*, n° 138, oct. 1938, p. 5259.

— Historique du traitement de la syphilis par des séries de doses fortes répétées trois jours de suite d'un arsénobenzol suivies de l'injection d'un métal lourd. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 3e série, année 54, n° 18, 30 mai 1938, p. 861.

De Leocour. — Traitement de la syphilis primo-secondaire par l'arsénothérapie massive. Thèse Lille, 1942.

Fernet et Pellerat. — Traitement d'attaque de la syphilis. Traitement mixte de la syphilis. *Année médicale pratique, Progrès médical*, n° 18, 30 avril 1938.

Geza Spitzer. — Traitement de la syphilis par la méthode de Pollitzer. Thèse Paris, 1933.

Hyman, Chagrin, Leyfer. — Arsénothérapie de la syphilis par goutte à goutte. *The Am. Journ. of the Med.*, V, 197, n° 4, avril 1939, p. 480.

— Massive dose arsenotherapy of syphilis by intraveinous drip methode. *Am. Journ. Syph. gonor. e ven. dis.*, 23, 685-691, nov. 1939.

Joulia et Morin. — Le néosalvarsan à la clinique dermatologique de Bordeaux, incidents et accidents. *Ann. méd. de dermatol. et syphil.*, année 1914, p. 89.

Lummau (Jacques). — Le traitement de la syphilis par la méthode de Pollitzer. Thèse Bordeaux, 1933.

Laurent et Martinet. — L'impressionnant bilan de dix années de

traitement de la syphilis par les injections intraveineuses de novarsénobenzène. *Ann. des mal. vénér.*, année 32, n° 3, mars 1937, p. 175.

MARTIN (Paul). — L'arséno-résistance au cours du traitement de la syphilis. Thèse Bordeaux, 1931.

MEYSSAN (Jacques). — L'état actuel de l'arsénobenzothérapie dans le traitement de la syphilis. Thèse Bordeaux, 1933.

POLLITZER. — Traitement intensif de la syphilis. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et syphil.*, Paris, 1920, XXVII, 7-9-84.

RIEBES. — Sur l'élaboration du salvarsan et du néosalvarsan dans l'organisme. *Arch. für Dermatol. und Syphil.*, 1914, 118, p. 757; *Ann. de dermatol. et de syphil.*, 1916, 17, p. 206.

RIVEIRO RIVERA. — Sifilis Primario Arsenoresistente. *Rev. Uraguya de Dermatol. y Sifil.*, année 2, n^{os} 5 et 6, 12 mars 1937, p. 15.

ROBBA (G.). — Le traitement antiluétique intensif et la valeur des méthodes actuelles pour prévenir l'intolérance à l'arsénobenzène. *Archiv. ital. di Dermatol., Sifil. e Venereol.*, vol. 13, fasc. 2, mars 1937, p. 210.

SAVY. — Traité de thérapeutique clinique.

TZANCK. — Traitement arsenical massif de la syphilis par goutte à goutte intraveineux. *Bull. de l'Acad. de méd. de Paris*, 119, p. 237-263, 1er mars 1938. Acad. de méd., séance du 1er mars 1938, *Strasbourg médical*, n° 9, 25 mars 1938, p. 107.

TZANCK, PAUTRAT, MOLINE. — *Ann. de la Soc. de dermatol. et de syphil.*, déc. 1937, p. 2028-2110; 7 avril 1938, p. 411.

VANVHAECKE, BRETON, GIDOUX. — *Gazette des Hôpitaux*, avril 1942; *Paris médical*, n° 28, 1942.

Dépôt légal effectué en 1946 (1er trimestre).

23777. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1946.